

13, E 5501-01

Process for the chemical resolution of racemic mandelic acid.

Patent Number: ☐ EP0000518, B1*

Publication date: 1979-02-07

Inventor(s): DANNENBERG WOLFGANG DR; SCHMAND HORST DR

Applicant(s):: RIEDEL DE HAEN AG (DE)

Requested Patent: ☐ JP58043939

Application Number: EP19780100393 19780714

Priority Number(s): DE19772733425 19770723

IPC Classification: C07B19/00

EC Classification:

Equivalents: ☐ DE2733425, ☐ JP54024849

Abstract

1. Process for the chemical cleavage of racemic mandelic acid and for the preparation especially of D(-)-mandelic acid, which comprises reacting DL-mandelic acid in one solvent or in a mixture of several solvents of the group water, lower aliphatic alcohols and ketones with D(-)-2-aminobutanol-(1), separating the crystallizing diastereomeric salt from the mother liquor and subsequently splitting according to known methods the diastereomeric salts contained in the crystallization product and the mother liquor with acids or bases to yield each the optically active acids and D(-)-2-aminobutanol-(1).

Data supplied from the esp@cenet database - I2

⑬ 日本国特許庁 (JP)

⑭ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭58—43939

⑮ Int. Cl.³
C 07 C 59/50
91/04

識別記号

庁内整理番号
7188—4H
6956—4H

⑯ 公開 昭和58年(1983)3月14日

発明の数 2
審査請求 有

(全 4 頁)

⑭ マンデル酸塩及びその製法

⑰ 特 願 昭57—106685

⑱ 出 願 昭53(1978)7月21日

優先権主張 ⑲ 1977年7月23日 ⑳ 西ドイツ
(DE)㉑ P2733425.4

㉒ 特 願 昭53—88513の分割

㉓ 発 明 者 ウォルフガング・ダンネンベル
ク
ドイツ連邦共和国ウンストルフ
・デューエン・ドルフエル・ウ

エーク20

㉔ 発 明 者 ホルスト・シユマント
ドイツ連邦共和国バート・ネン
ドルフ・リーペネル・ストラ
セ17㉕ 出 願 人 リーデル・デ・ヘーン・アクチ
エンゲゼルシャフト
ドイツ連邦共和国ゼールツエ
・ウンストル・フエル・ストラ
セ40

㉖ 代 理 人 弁理士 江崎光好 外1名

明 細 書

1. 発明の名称 マンデル酸塩及びその製法

2. 特許請求の範囲

1. D (—) - マンデル酸の D (—) - 2 - アミノ
ブタノール - (1) による塩。
2. DL-マンデル酸を水、低級脂肪族アルコ
ール及びケトンの群から選ばれる一種類の溶剤
中か又は該群から選ばれる数種類の溶剤の混
合物中で D (—) - 2 - アミノブタノール - (1)
と反応させ、結晶するジアステレオマーの塩
を母液から分離することを特徴とする、D (—)
- マンデル酸の D (—) - 2 - アミノブタノ
ール - (1) による塩を製造する方法。

3. 発明の詳細な説明

本発明はマンデル酸の、2 - アミノブタノ
ール - (1) によるジアステレオマーの塩に関する。
光学活性なマンデル酸誘導体はアミンのラセ
ミ分割に大体使用することができ、又、D (—)
- マンデル酸は半合成のセファロsporinを製
造するための重要な原料である。

DL- マンデル酸を光学的対掌体に分割する方
法は既に知られている。この方法は光学活性な
化合物、特に光学活性アミンでジアステレオマ
ーの塩をつくることにより行われる。「Tables
of Resolving Agents and Optical Resolution
(分割試薬及び光学分割の表)」(S. H. Wilen,
1972, ノートルダム, インディアナ)にはシン
コニン, シンコニジン, フェニルエチルアミン,
エフユドリル, ストリキニン及びモルフィンが
DL- マンデル酸の分割試薬として記載されてい
る。

DL- マンデル酸をシンコニンで、等モル量を
使用して溶剤の水中で、分割する場合にはジア
ステレオマーの塩を、結晶種を加えて一定の高
い温度で結晶させなければならない。光学的純
度を高くするために何回もの再結晶が不可欠で
ある。分割で (+) - マンデル酸を生じるジアス
テレオマーは約80%の収率で得られる (A.
Mackenzie, J. Chem. Soc. 7 5 (1899) 996)。

DL- マンデル酸を (+) - フェニルエチルアミ

ンで、等モル量を使用して水中で、分割する場合に、光学的純度を高くするために何回もの再結晶が必要である。結晶した塩を分割すると(-)-マンデル酸を生じるようなジアステレオマーは約86%の収率で得られる(A. W. Ingersoll 等, J. Amer. Chem. Soc. 55 (1933) 411)。

高い収率は、使用した多量の溶剤全部を何回もの複雑な後処理に付することによつて初めて達成できる。

DL-マンデル酸を(-)-エフェドリンで、等モル量を使用して溶剤のエタノール中で分割する方法では、ジアステレオマーは約85%の収率で得られる。結晶した塩を分解すると(-)-マンデル酸が得られる。マンデル酸の光学的純度を高くするためにジアステレオマーを何度も再結晶する必要がある。追試験で収率の記載を確認することができない。70%の収率が得られるにすぎない(R. Roger, J. Chem. Soc. 1935, 1544)。

ジアステレオマーの塩を分別結晶するラセミ分割の原理は、当該技術分野に属する者には既に知られている。分別結晶した塩は簡単に加水分解することができ、希望した鏡像体がパートナーの酸塩基特性を利用して光学活性な助剤から分離される。どの化合物が特によい分割結果を生じるか予想することはできない(O. L. Eliel, Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen (炭素化合物の立体化学), Weinheim 1966, 60頁以下)。

本発明はD(-)-マンデル酸のD(-)-2-アミノブタノール-(1)による塩を提供する。

更に本発明はDL-マンデル酸を水、低級脂肪族アルコール及びケトンの群から選ばれる一種の溶剤中か又は該群から選ばれる数種類の溶剤の混合物中でD(-)-2-アミノブタノール-(1)と反応させ、結晶するジアステレオマーの塩を母液から分離することを特徴とする、D(-)-マンデル酸のD(-)-2-アミノブタノール-(1)による塩を製造する方法を提供する。

モルフィン、リキニン及びシンコニジンによる分割は、十分に記載されているだけである。なお、ストリキニンは非常に有毒なので、実際に使用することは考えられない。

DL-マンデル酸のラセミ分割についてのその後の刊行物では、L-フェニルアラニンと並んでだんだんと、クロマトグラフィー又はイオン交換効果による光学活性重合体の分割が重要になる(O. Blaschke, Chem. Ber. 107, (1974) 237)。この場合、各キャリアー物質を光学活性アミンで処理する。しかし分割は大抵不十分に行われ、今迄にまだ工業的に使用されていない。

実際に有用なマンデル酸のラセミ分割で使用される光学活性アミンは非常に高価であり、又分子量が割合に大きいのでかなり多量に使用する必要がある。

従つて、DL-マンデル酸のラセミ分割のために安価ななるべく分子量の小さい効率の高い分割剤を用意することが課題であつた。

D(-)-2-アミノブタノール-(1)はラセミ2-アミノブタノール-(1)から、L(+)-酒石酸でラセミ分割することにより簡単に得られる(ドイツ特許第1,243,206号明細書)。それは高いラセミ化安定性を示し、多額の費用をかけずに蒸留で精製することができる。2-アミノブタノール-(1)は、割合に小さい分子重をもち、ラセミ分割に使用する溶剤に顕著な溶解性を示す。首尾よく分割した後、使用したアミンは普通の方法で回収して工程に再び供給することができる。

2-アミノブタノール-(1)の光学活性形は既にラセミ分割試薬として使用されている。しかし当該技術水準(例えば分割試薬及び光学分割の表)からは、大分子の族に第二若しくは第三置換原子を含む塩基だけがマンデル酸のラセミ分割に適するということが予想されるはずである。

本件の場合、本発明による反応で純粋な光学活性マンデレートが約90%の収率で、しか

も使用する溶剤とはほとんど無関係に得られると
いうことは意外なことである。

適当な濃度を選ぶと、再結晶しなくても以後
の処理に適した高い光学純度を示すようなジ
アステレオマーの塩対 (salt pair) を沈殿さ
せることができる。

D (-) - 2 - アミノブタノール - (1) を使用
すると、水、低級アルコール及びケトン例え
ばアセトンから (-)・(-) 塩対が結晶する。

十分な純度と90%以上の収率を得るための
条件は、濃度を変えて見つける。反応は室温で
行ない——発熱反応が起るので混合物は加熱さ
れる——、よりよく混和するために初期に攪拌
して反応を助ける。相当する結晶の種を加える
ことは、必要ではないが、沈殿を促進するた
めには好ましい。

種々の溶剤並びに組成及び濃度の異なる溶剤
混合物を用いた幾つかのテストから、濃度を
変えるとジアステレオマーの塩対の収率と光
学純度が変わることがわかった。それぞれの

した：

$[\alpha]_D^{20.4} = -157.5^\circ$ (水, $C=3.2$) (R. Roger, J.
Chem. Soc. 1935, 1544);

$[\alpha]_D^{20} = -157.3^\circ$ (水, $C=1.4$) (Schwab等, Z.
physiol. chem. 215,
(1933)121)。

本発明による、D (-) - マンデル酸の D (-) -
2 - アミノブタノール - (1) による塩に対して次
の特性値が見出された：

融点 = $130 \sim 131^\circ\text{C}$ (エタノール)

$[\alpha]_D^{20} = -80.3^\circ$ ($C=2$, H_2O)

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O})$: $\delta(\text{Na-TMS}) 0.90(\text{t}, 3)$;

$1.55(\text{m}, 2)$; $2.9 \sim 3.9(\text{m}, 3)$;

$4.83(\text{s}, 5)$; $4.98(\text{s}, 1)$;

$7.45(\text{m}, 5)$ 。

$\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ の元素分析

計算値：C 59.7%；H 7.9%；N 5.8%；

実測値：C 59.8%；H 7.7%；N 5.8%。

本発明を、普通妥当性を制限しない次の実施
例により説明する。

溶剤に最も好ましいのは、酸で定めることが
できる。アルコールの希釈剤としての水は一般
に収率を下げるが、塩のジアステレオマー純度
にはほとんど影響を与えない。

DL- マンデル酸をラセミ分割するのに光学活
性なアミノブタノールを0.5当量と1.0当量の
間の分量で使用する。好ましいのは当量量の
マンデル酸とアミノブタノールを使用すること
である、なぜならこのようにすると最も高い収
率が得られるからである。

上記のテストで得られた生成物は、結晶した
塩を精製するために5~20 mlのエタノールで
洗った。何度も再結晶し、結晶のジアステレオ
マー塩の最高旋光度としての $[\alpha]_D^{20} = -80.3^\circ$ を
測定した。比旋光度が少なくとも -79.0° の塩
は、酸で分割すると、光学純度が少なくとも
96.5%の光学活性D (-) - マンデル酸 ($[\alpha]_D^{20}$
 $= -152.3^\circ$) を生じた。

マンデル酸の光学純度を計算するために、
文献で見つけた最高比旋光度を対照として使用

実施例1

300 mlのエrlenmeyerフラスコを用い
てDL- マンデル酸60.89 (0.4モル) を(95
%の)エタノール140 mlに攪拌しながら溶か
す。D (-) - 2 - アミノブタノール - (1) 35.6
g (0.4モル) を加え、溶液をよくかきまぜて
から、少量のD (-) - 2 - アミノブタノール・
D (-) - マンデレート結晶種として加える。
結晶化が起つてから一夜放置する。沈殿を迅速
に吸引ろ取し、(95%の)エタノール45 ml
中に入れ、短時間加熱して沸騰させ、冷却後再
びろ過する。

(95%の)エタノール15 mlで洗い、乾燥
器で50℃で乾燥させる。乾燥後、43.89の
無色のD (-) - 2 - アミノブタノール・D (-)
- マンデレート (融点 $130 \sim 1^\circ\text{C}$, 比旋光度
 $[\alpha]_D^{20} = -79.3^\circ$) を得る。使用したDL- マンデル
酸から計算した収率は90.8%である。マンデ
ル酸を遊離させるべく、D (-) - 2 - アミノブ
タノール・D (-) - マンデレート43.09を水

150 ml に溶かし、(37%)塩酸16 ml で pH 0.8 にする。360 ml のジエチルエーテル (1×120 ml, 4×60 ml) で抽出する。有機抽出物を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧で濃縮して乾固させる。乾燥後25.8 g の D(-)-マンデル酸 [融点 133℃, 比旋光度 $[\alpha]_D^{20} = -155.2^\circ (=98.6\% \text{の光学的純度})$] を得る。収率は95.0%である。使用した DL-マンデル酸から計算して84.9%の総収率になる。

アミノブタノールによるラセミ分割の母液から、(-)・(+)塩を更に単離することなく、L(+)-マンデル酸を同じ方法で塩酸で遊離させ、ジエチルエーテルで抽出する。乾燥後、25.6 g の L(+)-マンデル酸 [比旋光度 $[\alpha]_D^{20} = -130.4^\circ (=82.8\% \text{の光学的純度})$] を得る。収率は、使用した DL-マンデル酸から計算して87.2%になる。この場合収率に影響はあるが L(+)-マンデル酸の光学的純度は、少量のジエチルエーテルで分別結晶することにより更に

高なることがでる。

(-)-2-アミノブタノール-(1)は普通の方法で、例えば陰イオン交換体で、遊離させ、減圧蒸留で精製して再び使用することができる。

マンデル酸/アミノブタノールのモル比又は溶剤の量及び組成を変えた次の実施例を同様に実施した。装入量は、それぞれ0.1モルであった。比旋光度の誤差範囲は±0.5°である。

表

(-)-2-アミノブタノール-(1)による DL-マンデル酸のラセミ分割

No	モル比 マンデル酸 アミノブタノール	溶剤及び溶剤量	収率 %	$[\alpha]_D^{20}$ 結晶の塩
2	1	水 20 ml	58.1	-79.3°
3	1	メタノール 40 ml	69.7	-79.0°
4	1	メタノール 30 ml	78.1	-79.3°
5	1	メタノール 25 ml	92.3	-62.3°
19	1	n-ブタノール/水 55ml(80:20)	77.6	-79.8°
20	1	アセトン 150ml	97.1	-75.6°

6	1	メタノール/水 30 ml (90:10)	70.8	-78.2°
7	1	メタノール/水 15 ml (50:50)	72.7	-77.4°
8	1	無水のエタノール 40 ml	90.45	-78.2°
9	1.32	" 30 ml	86.3	-78.7°
10	2	" 30 ml	61.4	-79.4°
11	2	95%の" 40 ml	56.4	-78.5°
12	1	エタノール/水 35 ml (95:5)	95.4	-76.1°
13	1	エタノール/水 40 ml (95:5)	91.9	-77.6°
14	1	エタノール/水 35 ml (80:20)	67.2	-77.8°
15	1	エタノール/水 25 ml (50:50)	53.6	-78.3°
16	1	イソプロパノール 120 ml	97.4	-74.2°
17	1	イソプロパノール/水 120 ml(90:10)	61.1	-78.6°
18	1	n-ブタノール 70 ml	95.9	-75.7°

代理人 江崎 光 好

代理人 江崎 光 史

